Aus dem Königlichen Hygienischen Institut zu Halle a. S.
Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. **C. Fraenken.**

Untersuchungen über die Durchlässigkeit der unverletzten Meerschweinchenhaut für den Erreger der Menschen- und Rindertuberkulose und die Brauchbarkeit der cutanen Impfung für die Differenzierung dieser Bazillentypen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie

mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

Kiwa Fischmann
aus **Wojnowka** (Gouv. Minsk).

Halle a. S.
Hof-Buch- und Steindruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1913.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **Fraenken.**

Veit
z. Z. Dekan.

Dem Andenken

meines teuren Vaters

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544701_0045

Bei der Erörterung wissenschaftlicher Fragen gewinnt gegenwärtig der Tierversuch eine immer größere Bedeutung. Von großer Wichtigkeit für den Wert der Ergebnisse ist die Methode seiner Ausführung. Im allgemeinen wird diejenige Technik die zuverlässigsten Ergebnisse liefern, die dem Vorgange der natürlichen Infektion am ähnlichsten ist, die also Eingriffe, welche die Widerstandsfähigkeit des Organismus an sich herabsetzen, mehr oder weniger vollkommen vermeidet.

In dem Bestreben diese Forderung zu erfüllen, verlegte die Forschung die Impfstelle im Tierversuch immer weiter nach der Peripherie des Körpers. Sie begann mit der intraperitonealen Impfung, dieser folgte die subcutane, die intracutane und schließlich wird heute, nachdem es bekannt geworden ist, daß sogar die intakte äußere Deckhaut als Eintrittspforte für verschiedene Mikroorganismen in Betracht kommt, auch der cutane oder transcutane Impfmodus zum Tierexperiment benutzt. C. Fraenken (13) hat mit besonderem Nachdruck auf die Durchlässigkeit der Haut und der Schleimhäute für Bakterien hingewiesen und äußert sich darüber im folgenden Sinne: „Wohl besitzt namentlich die erstere im unverletzten Zustand eine erhebliche Widerstandsfähigkeit gegen den Ansturm der kleinsten Feinde, trotzdem kann auch sie ohne jede nachweisbare Verletzung, ohne daß eine Wunde als willkommene Eintrittspforte diene, von manchen Infektionserregern durchdrungen und so der Eingang zu den tieferen und empfindlicheren Schichten des Leibes eröffnet

werden." In diesen Worten ist eine Tatsache festgelegt, die durch viele Arbeiten im Laufe der letzten Jahrzehnte bewiesen worden ist. Als erster hat Buchner (3) im Jahre 1888 die Durchlässigkeit der intakten Lungenschleimhaut erkannt. Das die unverletzte Haut für den Leprabazillus durchlässig sei, will Babes (43a) schon im Jahre 1883 bewiesen haben. Garré (41) und nach ihm Schimmelbusch (42) haben durch Einreiben von frischgewonnenen Kulturen des Staphylococcus aureus in die Haut ihres Armes Furunkel erzeugen können. Die Arbeit von Garré erweckte großes Interesse und gab den Anlaß zu vielfachen Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Haut für verschiedene Bakterienarten. Roth (43) hat die Frage am Milzbrand und an der Kaninchendiphtherie nachgeprüft; Babes, Cornil und Nocard (44) für Rotz, Machnoff und Wasmuth (45) an Milzbrand; Simoncini (47) und Perez (46) an Milzbrand, Staphylococcen, Rotz, Tuberkelbazillen und andere Bakterien; Fritsche (19) erprobte den cutanen Impfmodus am Streptococcus pyogenes, am Pestbazillus, den Diphtherieerreger und anderen Keimen; Selter (48) versuchte ihn mit Prodigiosusbakterien. Es würde zu weit führen, hier auf alle Arbeiten über die cutane Impfmethode auch nur kurz einzugehen, zumal eine ausführliche Zusammenstellung aller Autoren, die über diesen Gegenstand gearbeitet haben, von Königsfeld (26) gegeben worden ist. Als Eintrittspforte für den Pestbazillus wurde die Haut von den deutschen und österreichischen Pestkommissionen nachgewiesen und anerkannt. Daß eine Infektion von der Haut aus durch einfaches Einreiben der Bakterien möglich ist, auch wenn sie sich nicht nur makroskopisch, sondern selbst mikroskopisch als frei von Verletzungen erweist, davon haben sich eine Reihe von Forschern, so Machnoff u. a. überzeugen können. Die Art des Durchtrittes der Bakterien wurde viel diskutiert und experimentell untersucht.

Die Infektion mit Tuberkulose durch die Haut war von Villemin (49) schon im Jahre 1865 angenommen worden. Die Möglichkeit der Entstehung einer Hauttuberkulose, wie auch einer Organtuberkulose von Hautwunden aus, ist vielfach im Versuche dargetan worden. In neuerer Zeit sind diese Versuche hauptsächlich von Seiten der Dermatologen wieder aufgenommen und zu einer Methode der Erzeugung einer experimentellen Hauttuberkulose durch oberflächliche Skarifikation ausgearbeitet worden (Kraus (25), Lewandowski (27) u. a.).

Impfungen mit Tuberkelbazillen von der unverletzten Schleimhaut aus vollführte Cornet (5) in größerem Umfange und sah danach ein Krankheitsbild entstehen, daß mit der menschlichen Skrophulose einige Ähnlichkeit hatte, sich jedenfalls von anderen Tuberkuloseformen durch den sehr langsamen Verlauf unterschied, was von Cornet auf die geringe Menge der aufgenommenen Keime zurückgeführt wird. Bei den meisten Versuchen entstand an der Impfstelle ein Geschwür als Folge der bei der Impfung stattgehabten Verletzungen. In einem Falle aber folgte der Impfung auf die unverletzte Schleimhaut des Penis eine Tuberkulose der Inguinaldrüsen, ohne daß an der Impfstelle eine Veränderung eintrat, sodaß mit Recht die unverletzte Schleimhaut als Ausgangspunkt dieser Infektion angenommen werden darf.

Die ersten speziell auf die Erzeugung einer Tuberkulose durch die intakte Haut gerichteten Arbeiten, über die im folgenden eine kurze Übersicht gegeben werden soll, stammen aus dem hygienischen Institut zu Palermo von Manfredi (29) her. Bei seinen Untersuchungen über den Keimgehalt der Lymphdrüsen bekam der Autor von den 88 untersuchten Fällen 78 positive Resultate. Er sieht die Durchlässigkeit der äußeren Haut als Ursache seiner Befunde an und stellt auf Grund derselben die Theorie eines „latenten mikrobischen Parasitismus“ auf. Auf den Feststellungen dieses Forschers arbeiteten dann seine

Schüler Simoncini (47) und Perez (46) weiter, bestätigten die Möglichkeit einer Tuberkuloseinfektion durch die unverletzte Haut und fanden nach einer solchen Impfung die Erreger sowohl isoliert in den Unterhautlymphdrüsen, wie auch allgemein im Organismus verbreitet. Gleich darauf erschien eine Arbeit von Manfredi und Frisco (29). Bei 39 von 60 geimpften Tieren war die Infektion durch eine mehr oder weniger umfangreiche Geschwürsbildung im Bereiche der Impfstelle auf der Haut ausgezeichnet. Das zeigt schon, daß diese Versuche nicht ganz einwandsfrei sind. Sie waren in der Weise ausgeführt worden, daß die Haut vor dem Einreiben des infektiösen Materiales rasiert wurde, was sehr leicht und unbemerkt Verletzungen zur Folge haben kann, entgegen der Absicht der Autoren, bei ihren Versuchen auch ganz oberflächliche Verletzungen der Cutis zu vermeiden, damit gar keine zufälligen Läsionen der Kapillarblutgefäße den Bazillen als Eintrittspforte dienen könnten.

Im Jahre 1902 hat Fritsche (17) am Kaiserlichen Gesundheitsamt über die Durchlässigkeit der Haut für verschiedene Krankheitserreger, darunter auch für den Tuberkelbazillus, Untersuchungen angestellt. Diese Arbeit hat deswegen für uns besonderes Interesse, weil sie nach dem Londoner Tuberkulosekongreß erschien, auf dem Koch den Rindertuberkelbazillus als verschieden von dem Erreger der Menschentuberkulose proklamiert hatte, und daher beide Typen der humane und der bovine von Fritsche zu seinen Untersuchungen herangezogen worden waren. Fritsche erkennt die Bedeutung der unverletzten Haut als praktisch-wichtige Infektionspforte an. Seine Resultate mit Tuberkelbazillen waren folgende: Von den 7 mit typus humanus infizierten Meerschweinchen blieben 2 gesund, 5 erkrankten an örtlicher und allgemeiner Tuberkulose; ein Meerschweinchen von den 2 mit bovinen Bazillen infizierten ging an einer Mischinfektion mit anderen Keimen zugrunde, das zweite zeigte eine generalisierte Tuberkulose mit Veränderungen an der Impfstelle.

Auch Nouri (30) sieht in der cutanen Impfung einen wichtigen Infektionsmodus mit Tuberkelbazillen und erblickt in der bei dieser Inokulationsart erreichte Vermeidung von Mischinfektionen einen wesentlichen Vorzug gegenüber der subcutanen Impfung. Nouris Versuche sind deswegen nicht ganz einwandsfrei, weil bei ihm die Einreibung in die rasierte, daher immer die Möglichkeit frischer Verletzungen darbietende Haut erfolgte.

Im Jahre 1904 berichtet ferner Babes (1) auf dem Kongresse der Naturforscher und Ärzte über die Resultate seiner Inokulationsversuche mit Tuberkelbazillen von der unverletzten Haut aus. Nach anfänglichen Mißerfolgen gelang es ihm, in Gemeinschaft mit Riegler und Toderasco auf diesem Wege eine allgemeine Tuberkulose hervorzurufen; die Schwellung der zugehörigen Lymphdrüsen trat erst 3 bis 4 Wochen nach der Impfung auf und die Impfstelle blieb vollkommen frei von Infiltrationen und Geschwürsbildungen. Zwei Versuchstiere waren mit Kulturen des Rindertuberkelbazillus cutan geimpft worden, sie blieben aber gesund.

Alle bisherigen Versuche waren an einem verhältnismäßig kleinen Material ausgeführt worden und hatten daher nur eine bedingte Beweiskraft. Zur Entscheidung der Frage unternahm nun C. Fraenken (14) seine ausführlichen Untersuchungen über die Fähigkeit des Tuberkelbazillus, die intakte Haut zu passieren und den Mechanismus dieses Infektionsvorganges. Dies Ergebnis war in allen Fällen (mit Ausnahme eines, wo ein Stamm von abgeschwächter Virulenz verarbeitet worden war) eine generalisierte, sich langsam durch $2\frac{1}{2}$ bis 10 Monaten hinziehende Tuberkulose, die sich im ganzen Organismus verbreitete, ohne irgendwelche Veränderungen an der Impfstelle zu erzeugen. Im Jahre 1907 gab C. Fraenken die Publikation seiner Ergebnisse, die er dahin zusammenfaßt, daß sich in jedem Falle aus den Versuchen die Möglichkeit

ergebe, daß der Tuberkelbazillus ein hochempfängliches Tier wie das Meerschweinchen auch von der unverletzten Haut aus zu infizieren und also die gleiche Bahn einzuschlagen vermag, wie sie beispielsweise der Rotzbazillus, der Staphylococcus aureus usw. gleichfalls mit bestem Erfolge wandern könne.

Die letzten drei Jahre des vorigen Dezenniums brachten mehrere Arbeiten über diesen Gegenstand. Im Jahre 1907 berichtete Courmont in Gemeinschaft mit André (4) und Lessieur (10, 11, 12) eine große Zahl von Versuchen. Sie verwandten zu ihren Experimenten die rasierte, die mit chemischen Mitteln epillierte, wie auch ganz unberührte Haut. Sie konnten feststellen, daß der Tuberkelbazillus auch durch die vollkommen intakte Haut seinen Eingang in den Körper finden könne, sehen aber die Epilation der Haut als die am meisten geeignete Arbeitsmethode an. Was die tuberkulösen Materialien anbelangt, mit denen sie ihre Impfungen vornahmen, so erzielten sie immer positive Resultate mit Reinkulturen, mit den anderen Ausgangsmaterialien waren die Resultate nicht immer sicher. In den beiden Versuchsreihen blieb die Impfstelle nur in einem Drittel der Fälle ganz intakt. In einem anderen Drittel war sie etwas infiltriert und mit Krusten bedeckt. Die histologische Untersuchung zeigte, daß diese Verletzungen nicht tuberkulöser Natur waren. Im letzten Drittel ihrer Versuche sahen die Autoren kleine Tuberkelknötchen an der Impfstelle. Wenn diese Resultate dafür sprechen, daß trotz vorsichtiger Behandlung der Haut eine lokale Infektion derselben eintreten kann, so beweisen doch die Fälle des ersten Drittels mit Sicherheit, daß die Tuberkelbazillen die Haut passieren können, ohne an der Impfstelle irgend ein Zeichen ihres Eintrittes zu hinterlassen. Den wesentlichsten Unterschied des Ergebnisses dieser Inokulationsmethode, von dem einer subcutanen Impfung, sieht Courmont und seine Mitarbeiter nicht nur in dem langsameren Verlauf und der später ein-

tretenden Generalisierung des Prozesses sondern vor allem in seinem mehr lymphatischen Charakter, der sich besonders durch die schwere und vorwiegende Erkrankung der Lymphdrüsen und ihre Adhärenz mit dem Gewebe der Umgebung ausspricht, also eine gewisse Ähnlichkeit mit der Skrophulose des Menschen aufweist. Als erste Bedingung für das Zustandekommen der cutanen Infektion stellen die Autoren eine hohe Virulenz der Bazillen hin, ein wichtiger Punkt der für unsere Untersuchungen von großer Bedeutung ist. Mit wenig virulenten Bazillen gelang den Autoren die Erzeugung einer generalisierten Infektion von der Haut aus nicht.

Des weiteren haben Gougerot und Laroche (20) mit der transcutanen Impfmethode Hauttuberkulide erzielt. Sie haben bei vier Meerschweinchen außer den Hautaffektionen ebenfalls regionale Drüsenerkrankungen, die mit den skrophulösen Veränderungen weitgehende Ähnlichkeit besaßen, feststellen können.

Im Jahre 1908 erschien eine Arbeit von Takeya und Dold (35), den ersten und bisher einzigen Autoren, welche die Durchlässigkeit der Haut für Tuberkelbazillen zu negieren geneigt sind. Als Vertreter der Baumgarten'schen Schule, die den Satz ihres Lehrers, daß die Tuberkelbazillen nirgends erfolgreich in den Körper eindringen können, ohne an der Eintrittspforde tuberkulöse Veränderungen hervorzurufen, durch die Versuche von C. Fraenken bedroht sahen, stellten sie an 12 Tieren ihre Untersuchungen an und nur in 3 Fällen bekamen sie positive Resultate im Sinne einer Generalisation der Infektion und in diesen Fällen wies die Impfstelle tuberkulöse Läsionen auf. Auf Grund dieses Ergebnisses wenden sich die Autoren gegen die Schlußfolgerungen C. Fraenkens und behaupten, daß nur eine Verletzung als Eintrittspforte der Tuberkelbazillen in Betracht kommen könne.

Im Jahre 1910 publizierte C. Fraenken (15) seine neuen Untersuchungen, die an 32 Tieren angestellt worden

waren, von welchen 22 eine Generalisation der Tuberkulose in den inneren Organen zeigten, die anderen 10 gingen an anderweitigen Infektionen vorzeitig zugrunde. Die negativen Resultate von Takeya und Dold wurden von dem Autor dadurch erklärt, daß einige Tiere zu groß waren, ein Umstand der sie für Tuberkulose-Experimente und besonders für die cutanen Impfungen ungeeignet erscheinen läßt und daß andererseits einige Tiere zu frühzeitig gestorben sind; es sind 5 von den 9 negativ verlaufenen Impfversuchen von Dold und Takeya in diesem Sinne zu erklären. Die neuen Untersuchungen von C. Fraenken waren vollständig einwandsfrei ausgeführt worden. Die Tiere waren nicht rasiert worden, sondern mit Natr. sulfuric. enthaart. Die Dauer zwischen der Enthaarung und der Einreibung des Materiales war auf dreimal 24 Stunden festgelegt worden, eine Frist, die auch von seiten der vorher genannten opponenten Autoren Dold und Takeya als genügend angegeben worden ist, um die Vernarbung jeglicher Verletzungen, die bei der Enthaarung entstehen könnten, vor sich gehen zu lassen. Dem Einwande, daß die Tiere sich durch das Ablecken der Bauchhaut eine Fütterungstuberkulose zuziehen könnten, war dadurch begegnet worden, daß in einer Versuchsreihe die Einreibung an der Rückenhaut vorgenommen war, ohne daß dadurch das Ergebnis der Versuche irgendwie beeinflußt worden wäre; zudem wurde in allen Fällen die Impfstelle mit Kollodium überzogen. Durch diese Untersuchungen C. Fraenkens ist die Technik der cutanen Impfung zu einer brauchbaren und sicheren Versuchsmethode ausgearbeitet worden und die Regelmäßigkeit seiner positiven und einwandsfreien Resultate berechtigte den Autor, die Akten über diese Frage aus dem Gebiet der Tuberkulose als geschlossen zu bezeichnen. Eine Bestätigung seiner Anschauungen erfolgte ein Jahr später durch die aus den Breslauer hygienischen Institut hervorgegangene Arbeit von Königsfeld (26), in der besonders der Weg, den die

Bazillen bei ihrem Passieren durch die Haut einschlagen, untersucht worden ist. Weiter unten soll auf diese Arbeit genauer eingegangen werden.

Der Anlaß der uns neuerdings zu einer Beschäftigung mit dieser Frage geboten wurde, ist die Verwendung der cutanen Impfmethode für einen praktischen Zweck, nämlich zur Differenzierung der Tuberkelbazillentypen.

Versuche dieser Art sind bereits angestellt worden und zwar im Institut zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten in Bern von Tomarkin und Peschic (36) auf Anregung von Prof. Kolle hin.

Die Autoren kommen in ihrer an 52 Meerschweinchen ausgeführten Arbeit zu dem Schluß, daß in der Tat eine Differenz zwischen dem Typ. hum. und bovinus bei dieser Versuchsanordnung besteht. Der Typ. bovinus erwies sich ihnen als der erheblich virulentere bei cutaner Impfung auf Meerschweinchen. Während von 52 Tieren die mit dem Typ. hum. geimpft worden waren nur 7 an einer Tuberkulose erkrankten, wurden von den 26 mit dem Typ. bov. geimpften Tieren 100% tuberkulös.

Herr Geh.-Rat Fraenken hat mich nun mit einer Nachprüfung der Versuchsergebnisse der beiden Autoren beauftragt und ich spreche ihm an dieser Stelle für die Anregung zu der Arbeit sowie für die gütige Erlaubnis die disbezüglichen Versuche im hygienischen Institut der Universität Halle ausführen zu dürfen, meinen ergebensten Dank aus.

Die Frage der Differenzierung der Tuberkelbazillentypen, die in dem letzten Jahrzehnt einen großen Teil aller Arbeiten über Tuberkulose eingenommen hat, entstand auf Kochs Vortrag auf dem oben erwähnten epochemachenden Kongresse hin. Bekanntlich entstand Robert Koch in Behring der Hauptgegner, nach dessen Anschauungen der Rindertuberkelbazillus mit dem Erreger der Menschentuberkulose identisch ist, und der Genuß der Milch tuberkulöser Kühe durch den Säugling als die eigent-

liche und wichtigste Quelle der Tuberkulose des Menschen in Betracht kommt. Der Kampf zwischen den beiden Lagern, in welche die Bakteriologen durch diese so ganz entgegengesetzten Theorien geteilt wurden, war lang und ernst, handelte es sich doch nicht um eine Frage von rein theoretischer Bedeutung, sondern um eine von höchstem hygienischem und wirtschaftlichem Range. Eine Unzahl von Untersuchungen an wertvollstem Material wurden zur Entscheidung der Frage unternommen und es ergaben sich viele gewichtige Gründe für die eine und für die andere Theorie. Die Differenz der beiden Typen konnten die unbefangenen Gegner Kochs nicht lange leugnen. Man nahm zur Annahme von Umwandlungen der Bazillen seine Zuflucht, zur Annahme von Zwischenformen, Virulenzschwankungen, Anpassungen an den jeweiligen Organismus, indem die Bazillen wachsen, doch alles das konnte nicht verhindern, daß Kochs Anschauung im wesentlichen den Sieg gewann. An dem Dualismus der Menschen- und der Rindertuberkelbazillen kann heute kaum noch gezweifelt werden. Aber die pathogene Bedeutung der Rinderbazillen für den Menschen ist doch als etwas größer zu beurteilen, als wie sie Koch im ersten Aufleuchten seines großen Gedankens erschienen ist. Es steht heute fest, daß die Bazillen des Typus bovinus in einer Reihe von Fällen schwere Erkrankungen und den Tod von Menschen verursacht haben; doch verschwinden diese Fälle gegenüber denen, in welchen humane Bazillen die Erreger letaler Krankheitsprozesse sind.

Unter den Differenzierungsmethoden der beiden Typen nimmt ihre verschiedene Virulenz für Versuchstiere die erste Stelle ein. Dieselbe tritt mit besonderer Schärfe beim Kaninchen und beim Rinde zu Tage. Das Meerschweinchen wurde noch im Jahre 1906 von C. Fraenken als den üblichen Infektionsarten gegenüber für beide Typen gleich hochempfänglichstes Tier betrachtet, das keine Unterschiede in der Virulenz der Bazillentypen erkennen lasse.

Bei den späteren Untersuchungen der beiden Stämme wurden aber doch geringe Unterschiede der Virulenz im Meerschweinchenkörper bemerkbar. Besonders eingehende Untersuchungen über diesen Gegenstand hat die englische Tuberkulosekommission geliefert. Nach dieser (zitiert nach Weber (38)) Anschauung über das Verhalten der beiden Typen den verschiedenen Versuchstieren gegenüber gehört das Meerschweinchen zwar zusammen mit den Affen in die erste Gruppe (The succeptible group); während aber Affen bei der Infektion mit beiden Typen keinerlei Unterschiede zeigten, konnte die englische Tuberkulose-Kommission die schon früher bekannte Tatsache bestätigen und genau festlegen, daß die bovinen Bazillen für dieses Tier virulenter sind, als die humanen. Denn von je 10 mit 1 mgr. subcutan geimpften Meerschweinchen, hatten die mit bovinen Bazillen geimpften eine durchschnittliche Lebensdauer von 56,5 Tagen, die mit humanen infizierten eine solche von 86,5 Tagen.

Wir finden bei C. Fraenken (17) (1911) in der Übersichtstabelle der verschiedenen differentialdiagnostischen Merkmale der beiden Typen auch eine Schilderung und Klärung der geringen Differenzen der beiden Typen in ihrer Pathogenität für das Meerschweinchen:

typ. hum.	typ. bov.
Sehr empfänglich. Die Tiere gehen mit ausgebreiteten tuberkulösen Veränderungen in Milz, Leber und Lunge zu Grunde.	Äusserst empfindlich; neben Verbreitung der Bazillen macht sich besonders auch die Toxinwirkung bemerkbar, indem die Tiere sterben, ohne daß die Zerstörungen der Lungen so ausgedehnt sind, wie beim menschlichen Typus.

Es bestehen demnach mit Sicherheit Unterschiede in der pathogenen Wirkung der beiden Bazillentypen auf das Meerschweinchen. Aber diese bei der subcutanen Infektion

hervortretenden Differenzen sind quantitativer Art, nicht qualitativ. Es hätte demnach eine interessante Bereicherung der qualitativen Differenzierungsmittel der Tuberkelbazillentypen dargestellt, wenn sich die Versuchsergebnisse von Tomarkin und Peschic bestätigt haben würden.

Zur Nachprüfung der Angaben der beiden Autoren haben wir im Monat Juni v. Js., also einen Monat nach dem Erscheinen der Arbeit von Tomarkin und Peschic eine Reihe von Versuchen angestellt, über deren Technik und Anordnung nichts weiter zu sagen ist, als daß sie die Methode, die Geh. Med.-Rat Fraenken im Jahre 1910 angegeben hatte, in allem entspricht. Das Enthaaren machte mir anfänglich manche Schwierigkeiten bis es gelang, es in richtiger Weise auszuführen. Am besten werden die Tiere vor der Enthaarung vorsichtig abgeschoren, dann wird Natr. sulphur. (35 g in 70 ccm aq. dest. gelöst) auf die Haut gebracht und verbleibt dort so lange, bis die Haare sich abstreichen lassen. Dann wird die Hautstelle mit warmem Wasser gut abgewaschen und die Tiere bleiben nun für 48 bis 72 Stunden sich selbst überlassen. Das Enthaarungsmittel soll nicht allzulange auf der Haut verweilen, es greift allmählich auch die verhornten Epithelzellen an und ruft dann an einigen Stellen Entzündungen hervor, die sich in kleinen Schorfbildungen kundgeben und die Tiere für die Inokulationszwecke nicht brauchbar machen, da bei dem Einreiben die Schorfe leicht aufgehen und so den Bazillen eine offene Eintrittspforte bieten. In der Annahme, daß diese Hautveränderungen durch Bakterien hervorgerufen werden können, haben wir im Anfange die frischenthaarte Stelle mit einer Jodlösung bepinselt, doch wurde dadurch die Schorfbildung nicht vermieden, die Haut aber wurde infiltriert, wahrscheinlich infolge einer diffusen Dermatitis, die die Jodtinktur hervorruft. Diese Mißerfolge haben sich später nur ganz selten wiederholt, als die Enthaarung vorschriftsmäßig ausgeführt wurde, nachdem ich mir die Technik besser angeeignet

hatte. Die Dauer der Einreibung kann in Grenzen von 1—10 Minuten gewählt werden. Die Technik des Einreibens selbst kann nicht im einzelnen beschrieben werden, es muß dem Gefühl des tastenden Fingers überlassen bleiben, es richtig auszuführen. Babes gab auf dem Kongreß der Naturforscher und Ärzte (1904) zur Technik der cutanen Impfung an: „Die Bazillen werden nur ganz sanft auf der Haut verrieben, etwa wie man eine Salbe auf die Haut aufträgt". Wenn man beide Hände mit Handschuhen bekleidet, so kann man das Einreiben noch einfacher vornehmen, weil man dann kein Gestell und keine Assistenz nötig hat; die eine Hand hält das Tier, mit der zweiten wird das Material auf der Haut eingerieben. Die Impfstelle (Bauch oder Rücken, bequemer ist der erstere) wird mit Kollodium oder Wasserglas, das wir in einigen Fällen verwendeten, um eine eventuelle Schädigung der Bazillen möglichst auszuschalten, überzogen, um ein Belecken der Impfstelle, oder ein Verstreuen der Bazillen im Käfig zu verhüten.

Wir haben nur die Epilation angewendet, das Rasieren haben wir ganz unterlassen, da es doch umständlicher und niemals einwandsfrei ist. Um kurz die Verfahren der anderen Experimentatoren beim Einreiben zu erwähnen, so wurde das Einreiben mit einem Glasstößel, mit einer nicht zu grobhaarigen Bürste (Manfredi und Frisco), mit einem entfetteten Wattetampon (Nouri) mit dem durch Ölpapier geschützten Finger (Takeya und Dold) vorgenommen, — doch das Einreiben mittels des durch eine Gummikappe (ev. einen Handschuh) geschützten Fingers ist am vorteilhaftesten, da diese Methode eine Abschätzung des Druckes unter dem das Einreiben stattfindet, leicht möglich macht.

An den Mißerfolgen, die sich im Anfang meiner Arbeit einstellten, trägt die Avirulenz der von mir zunächst benutzten Bakterienkulturen die Schuld an erster Stelle. In der Absicht, mir für die Inokulationszwecke eigene Stämme zu verschaffen, haben wir eine Züchtung

humaner und boviner Stämme vorgenommen, doch waren unsere Bemühungen ohne Erfolg. Ich war somit auf die Kulturen angewiesen, die im Hygienischen Institut seit einer Reihe von Jahren kulturell weiter gezüchtet worden waren und zwar auf Glycerinagar. Diese Stämme wuchsen sehr üppig, ich konnte aber immer nur Kulturen verwenden, die einige Wochen alt waren, und war dabei immer im Zweifel, wie viele der Bazillen meiner Emulsion noch entwicklungsfähig waren. Ich verwandte für diese ersten Versuche den humanen Stamm H_9 und den bovinen Stamm B_1. Diese Versuchsreihe will ich als Gruppe 1 meiner Experimente darstellen. Mit dem bov. Stamm habe ich 2 Tiere 10 Minuten und 3 Tiere 5 Minuten lang eingerieben. Mit dem humanen Stamm 3 Tiere 5 Minuten und 2 Tiere 8 Minuten lang geimpft. Von den mit typ. hum. geimpften Tieren kamen im Laufe der Zeit 2 Tiere, von den mit typ. bov. eingeriebenen 1 Tier zur Sektion. Die Impfstelle war bei allen normal, innere Organe und Drüsen zeigten keine Tuberkulose. Keine Tuberkulose zeigten auch die mit den Emulsionen intraperitoneal eingespritzten Tiere, die zur Sektion kamen. Alle anderen blieben am Leben und entwickelten sich sehr gut weiter.

Ich erhielt dann 2 Stämme, von denen der eine der humane, Stamm B häufig Meerschweinchenpassagen durchgemacht hatte und so virulent war, daß er ein Meerschweinchen nach subcutaner Verimpfung von 1 Millig. in 4 bis 6 Wochen tötete; der bov. Stamm St war frisch rein gezüchtet worden und tötete in einer Menge von $^1/_{10}$ Millig. bei subcutaner Impfung. Die Versuche mit diesen Stämmen mögen die Gruppe 2 meiner Versuche bilden.

Versuche mit humanen Bazillen.

I. Impfung mit Stamm B.

1. Meerschweinchen Nr. 114.

Enthaart: am 16. 11.
Eingerieben: am 19. 11. — 10 Minuten.
Körpergewicht: 360 g.
Gestorben: 22. 11.
Sektion: Pneumonie; keine Tuberkulose. Versuch negativ.

2. Meerschweinchen Nr. 117.

Enthaart: am 16. 11.
Eingerieben: am 19. 11. — 10 Minuten.
Anfangsgewicht: 19. 11. 460 g.
Spätere Gewichte: 22. 12. 410 g, 22. 1. 370 g.
Gestorben: 16. 4. nach 148 Tagen.
Sektion: Die Haut an der Impfstelle zeigt keine Veränderungen. In der rechten Inguinal- und Axillargegend erbsengroße verkäste Lymphdrüsen. Linke Inguinaldrüsen verkäst von Haselnußgröße, mit der Haut verwachsen. Am Halse haben die Drüsen Erbsen- bis Haselnußgröße und sind fast alle verkäst. Leber groß mit zahlreichen gelben und weißgrauen Nekroseherden. Milz verhältnismäßig klein, tuberkulös. Lunge sehr schwer tuberkulös.
Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

3. Meerschweinchen Nr. 177.

Enthaart: am 21. 11.
Eingerieben: am 23. 11. — 10 Minuten.
Anfangsgewicht: am 23. 11. 330 g.
Spätere Gewichte: 22. 9. 360 g, 22. 1. 470 g.
Gestorben: 17. 2. nach 86 Tagen.
Sektion: In der linken Inguinalgegend eine vergrößerte, nicht verkäste Lymphdrüse. An der Oberfläche der Leber zahlreiche kleine weiße Herde.

Tuberkelbazillen mikroskopisch nicht nachweisbar.

Diagnose: Pseudotuberkulose. Kulturell Paratyphusbazillen B nachgewiesen.

Ergebnis: Versuch negativ.

4. Meerschweinchen Nr. 178.

Enthaart: am 21. 11.

Eingerieben: am 23. 11. — 5 Minuten.

Anfangsgewicht: 340 g.

Spätere Gewichte: 22. 12. 340 g, 22. 1. 380 g, 24. 5. 495 g.

Getötet: 24. 5. nach 182 Tagen.

Sektion: In der rechten Inguinalgegend ein vergrößertes derbes Drüsenpaket mit Anzeichen von Verkäsung im Zentrum. Die Haut ist mit der Drüse verwachsen und durchbrochen, so daß eine tiefe, kleine Fistel besteht. Alle anderen Hautlymphdrüsen vergrößert. Lunge frei, Milz etwas vergrößert, von normaler Farbe. Leber normal. Mesenterialdrüsen vergrößert, eine in der Größe einer kleinen Kirsche, derb fibrös. Retroperitoneale erbsengroß, fibrös.

Tuberkelbazillen in der Lunge, Milz, Leber und den Lymphdrüsen — positiv.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

5. Meerschweinchen Nr. 121.

Enthaart: am 21. 11.

Eingerieben: am 23. 11. — 8 Minuten.

Anfangsgewicht: 340 g.

Spätere Gewichte: 22. 12. 370 g, 22. 1. 380 g.

Im Mai 1913 stellte sich eine Hautaffektion am Rücken ein. Von der unteren Rippe bis zum Steiß, in der Breite der ganzen Oberfläche war die Haut vollständig haarfrei, trocken, glänzend; darin zeigten sich einige längliche und einige rundliche, intensiv-rote Effloreszenzen. Das ganze

Bild hatte mit den Erscheinungen eines Lupus recht auffallende Ähnlichkeit.

Gestorben: 4. 6. nach 193 Tagen.

Sektion: Impftuberkulose mäßigen Grades, Knötchen an der Oberfläche der Leber; Milz ausgesprochen tuberkulös; Lunge frei; Inguinal- und Axillardrüsen tuberkulös.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpf-Hautstelle her. Versuch positiv.

6. Meerschweinchen Nr. 118.

Enthaart: am 16. 11.

Eingerieben: am 19. 11. — 10 Minuten.

Anfangsgewicht: 19. 11. 500 g.

Spätere Gewichte: 22. 12. 420 g, 22. 1. 450 g.

In derselben Weise wie im vorigen Falle stellte sich eine lupusähnliche Hautaffektion ein.

Gestorben: 7. 6. nach 200 Tagen.

Sektion: Schwere Tuberkulose. Auf der linken Seite große Inguinal- und Axillarlymphdrüsen. Große Leber, die ganz von Knötchen und großen Nekroseherden durchsetzt ist. Milz aufs vierfache vergrößert, teilweise verkäst und nekrotisch. Große Mesenterialdrüsen. Eine große Exsudatmenge in der Brusthöhle. Lunge schwer tuberkulös; Bronchialdrüsen stark vergrößert.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

II. Impfung mit humanem Stamm R. von 2. 11.

7. Meerschweinchen Nr. 214.

Enthaart: am 18. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 3 Minuten.

Anfangsgewicht: 220 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 230 g, 22. 1. 240 g.

Gestorben: 24. 2. nach 65 Tagen.

Sektion: In der rechten Inguinalgegend und in der linken Achselhöhle verkäste kirschengroße Lymphdrüsen. Innere Organe keine sichere Tuberkulose.

Ergebnis: Beginnende Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

8. Meerschweinchen Nr. 205.

Enthaart: am 18. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 5 Minuten.

Anfangsgewicht: 250 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 270 g, 22. 1. 280 g.

Getötet: 22. 2. nach 62 Tagen.

Sektion: Bohnengroße verkäste Axillardrüsen. Nekroseherde in der Leber, die Milz aufs dreifache vergrößert, mit Knötchen durchsetzt. Die Lunge zeigt zahlreiche graue miliare Tuberkel. Mesenterialdrüsen erbsengroß und verkäst.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

9. Meerschweinchen Nr. 174.

Enthaart: am 18. 12.

Eingerieben: am 21. 12. — 5 Minuten.

Anfangsgewicht: 370 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 350 g, 22. 1. 400 g.

Getötet: 16. 2. nach 57 Tagen.

Sektion: Die Lunge in mäßigem Grade tuberkulös. Milz und Leber mit vielen verkästen Tuberkelknoten durchsetzt. Inguinaldrüsen in ausgedehntem Grade verkäst.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

10. Meerschweinchen Nr. 206.

Enthaart: am 18. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 10 Minuten.

Anfangsgewicht: 200 g.

Spätere Gewichte: 21. 1. 240 g.

Getötet: 20. 2. nach 60 Tagen.

Sektion: Impftuberkulose mäßigen Grades. Inguinal- und Axillardrüsen, Leber und Milz von Käseherden durchsetzt.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

11. Meerschweinchen Nr. 211.

Enthaart: am 18. 12.
Eingerieben: am 20. 12. — 10 Minuten.
Anfangsgewicht: 260 g.
Spätere Gewichte: 5. 1. 330 g, 22. 1. 340 g.
Getötet: 15. 2. nach 57 Tagen.

Sektion: Lunge mäßig tuberkulös; Milz auf das dreifache vergrößert, im ausgedehnten Grade verkäst. Leber vergrößert und mit Tuberkelknoten durchsetzt. Inguinaldrüsen total verkäst.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

12. Meerschweinchen Nr. 208.

Enthaart: am 18. 12.
Eingerieben: am 20. 12. — 8 Minuten.
Anfangsgewicht: 210 g.
Spätere Gewichte: 5. 1. 220 g, 22. 1. 270 g, 19. 5. 470 g.
Getötet: 19. 5. nach 150 Tagen.

Sektion: Tier wohlgenährt; an der Impfstelle eine kleine glänzende glatte Narbe. Inguinaldrüsen erbsengroß, im Zentrum verkäst. In der rechten Axillarhöhle eine walnußgroße Drüse, mit der Innenfläche der Haut verwachsen, total verkäst. Am Halse viele erbsen- bis kirschgroße Drüsen, die im Zentrum verkäst sind. Milz auf das dreifache vergrößert. Ganz von Tuberkelknötchen durchsetzt. Retroperitoneale und bronchiale Lymphdrüsen erbsengroß, stark infiltriert. Leber groß, schwer tuberkulös. An der Lunge große konfluierende Herde und graue Knötchen.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

13. Meerschweinchen Nr. 204.

Enthaart: am 18. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 5 Minuten.

Anfangsgewicht: 220 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 250 g, 22. 1. 260 g, 20. 5. 300 g.

Getötet: 20. 5. nach 150 Tagen.

Sektion: Impfstelle normal, linke Inguinal- und Axillardrüsen erbsen- bis kirschengroß. Einige total verkäst; andere nur im Zentrum. Drüsen rechts erheblich größer mit der Haut fest verwachsen. Am Halse viele erbsengroße, zentral verkäste Drüsen. Milz aufs vierfache vergrößert, dicht mit Tuberkelknoten durchsetzt. Leber groß, schwer tuberkulös. Lunge von großen konfluierenden Käseherden durchsetzt.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

14. Meerschweinchen Nr. 212.

Enthaart: am 18. 12.

Eingerieben: am 20. 12. — 3 Minuten.

Anfangsgewicht: 210 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 240 g, 22. 1. 270 g, 20. 4. 440 g.

Getötet: 20. 5. nach 152 Tagen.

Sektion: An der Impfstelle ein 10-pfennigstückgroßes, rundliches Geschwür mit unterminierten Rändern, an dessen Grunde ein großer, derber, verkäster Knoten sich befindet. Inguinaldrüsen erbsengroß. Axillar- und Supraclaviculardrüsen kirschengroß, verkäst. Milz nicht erheblich vergrößert, von normaler Zeichnung; an der Oberfläche stecknadelkopfgroße graue Knötchen. Leber nur wenig vergrößert mit einzelnen kleinen graugelben Tuberkelknötchen. Die Lunge enthält große Tuberkuloseherde und zahlreiche miliare Tuberkel.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

15. Meerschweinchen Nr. 163.

Enthaart: am 18. 12.

Eingerieben: am 21. 12. — 8 Minuten.

Anfangsgewicht: 220 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 240 g, 22. 1. 260 g, 19. 5. 405 g.

Getötet: 19. 5. — 149 Tage nach der Impfung.

Sektion: Impfstelle normal; zugehörige Axillardrüsen kirschengroß. Am Halse etwa 6—7 erbsengroße Lymphdrüsen, die auf dem Durchschnitt derbes Granulationsgewebe mit beginnender Verkäsung aufweisen. Milz auf das doppelte vergrößert, mit miliaren bis hanfkorngroßen Knötchen dicht übersät; auf dem Durchschnitt viele käsige Herde. Die Leber ist vergrößert und zeigt an der Oberfläche zahlreiche Tuberkel. Die Lunge ist ebenfalls ganz mit verkästen Tuberkelknoten durchsetzt.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

16. Meerschweinchen Nr. 167.

Enthaart: am 18. 12.

Eingerieben: am 21. 12. — 8 Minuten.

Anfangsgewicht: 250 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 230 g, 22. 1. 290 g, 20. 5. 290 g.

Getötet: 20. 5. — 150 Tage nach der Impfung.

Sektion: Am Rücken, der Impfstelle entsprechend, zeigt sich eine Narbe von 3 cm Länge und 2 cm Breite. Axillardrüsen kirschengroß, verkäst; linke Inguinaldrüsen vergrößert und verkäst. Halsdrüsen vergrößert, derb, fibrös, teilweise schon verkäst. Milz aufs dreifache vergrößert, schwer tuberkulös. Leber nicht erheblich vergrößert, von zahlreichen stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt. Die Lunge ist übersät mit großen Käseherden.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

Gesamtresultat
der Impfung mit virulenten humanen Bazillen.

Von den 6 an der Bauchhaut mit dem Stamm B geimpften Tieren wurden 4 tuberkulös (178, 121, 118, 117), 1 Tier (114) ist frühzeitig gestorben, in einem Falle (177) starb das Versuchstier am 86. Tage an Pseudotuberkulose, ohne sichere Zeichen von Tuberkulose aufzuweisen. Von den 10 an der Rückenhaut mit dem Stamm R geimpften Tieren wurden 9 tuberkulös und nur in einem Falle (214) konnte keine sichere Diagnose auf Tuberkulose gestellt werden. Insgesamt haben die 16 Impfungen 13 positive Resultate geliefert.

Versuche mit bovinen Bazillen.

Impfungen mit Stamm St.

1. Meerschweinchen Nr. 122.

Enthaart: am 30. 11.
Eingerieben: am 2. 12. — 3 Minuten.
Anfangsgewicht: 270 g.
Spätere Gewichte: 22. 12. 370 g, 22. 1. 380 g.
Gestorben: 16. 2. — 76 Tage nach der Impfung.
Sektion: Linke Inguinal- und Axillardrüsen verkäst. Milz ausgesprochen tuberkulös, graue Knötchen an der Oberfläche der Leber und Lunge.
Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

2. Meerschweinchen Nr. 125.

Enthaart: am 30. 11.
Eingerieben: am 2. 12. — 8 Minuten.
Anfangsgewicht: 400 g.
Spätere Gewichte: 23. 1. 420 g.
Gestorben: 17. 2. — 78 Tage nach der Impfung.

Sektion: Inguinaldrüsen total verkäst. Große Käseherde in der Milz; Lunge und Leber ausgesprochen tuberkulös.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

3. Meerschweinchen Nr. 124.

Enthaart: am 27. 11.

Eingerieben: am 28. 11. — 5 Minuten.

Anfangsgewicht: 300 g.

Spätere Gewichte: 23. 1. 370 g.

Gestorben: 6. 2. nach 71 Tagen.

Sektion: In der rechten Inguinalgegend eine vergrößerte abszedierte Lymphdrüse. Eitriges Exsudat in der Peritonealhöhle. An der Leber viele stecknadelkopfgroße, weißgelbliche Punkte. Einzelne grauweiße Herde in der Milz. Lunge mit der Brustwand verwachsen. Kulturell im Peritonealexsudat Paratyphusbazillen.

Ergebnis: Tuberkulose nicht sichergestellt. Paratyphusinfektion. Versuch negativ.

4. Meerschweinchen Nr. 242.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 21. 12. — 10 Minuten.

Anfangsgewicht: 210 g.

Späteres Gewicht: 5. 1. 200 g.

Gestorben: 30. 1. — 40 Tage nach der Impfung.

Sektion: Impfstelle normal, noch gut erkennbar. Rechte Inguinale und linke Axillardrüsen vergrößert und im Zentrum verkäst.

Ergebnis: Impftuberkulose mäßigen Grades von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

5. Meerschweinchen Nr. 245.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 3 Minuten.

Anfangsgewicht: 200 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 250 g, 22. 1. 230 g.

Gestorben: 16. 3. nach 85 Tagen.

Sektion: Ein 1 cm im Durchmesser haltender Schorf an der Impfstelle, in seiner Nähe eine vergrößerte Lymphdrüse. Inguinal- und Axillardrüsen erbsen- bis bohnengroß; total verkäst. Leber vergrößert, mit graugelben Tuberkeln reichlich durchsetzt. Milz aufs dreifache vergrößert, mit grauen Tuberkeln dicht erfüllt. Mesenterial- und Iliacaldrüsen vergrößert und verkäst. Lunge infiltriert, mit hirse- bis hanfkorngroßen Tuberkeln durchsetzt. Bronchialdrüsen geschwollen und miteinander verwachsen.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

6. Meerschweinchen Nr. 244.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 8 Minuten.

Anfangsgewicht: 200 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 240 g, 22. 1. 200 g.

Gestorben: 21. 3. — 90 Tage nach der Impfung.

Sektion: links eine verkäste Axillardrüse. Lunge ganz von Käseherden durchsetzt. Zahlreiche tuberkulöse Herde in der Leber und Milz.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

7. Meerschweinchen Nr. 241.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 3 Minuten.

Anfangsgewicht: 200 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 240 g, 22. 1. 270 g.

Getötet: 16. 2. — 57 Tage nach der Impfung.

Sektion: Inguinal- und Axillardrüsen vergrößert, im Zentrum verkäst. Milz auf das doppelte vergrößert, mit einzelnen erbsengroßen Käseherden. Lunge frei. Leber ohne makroskopisch erkennbare Tuberkelknoten.

Ergebnis: Impftuberkulose mäßigen Grades von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

8. Meerschweinchen Nr. 239.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 5 Minuten.

Anfangsgewicht: 250 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 300 g, 22. 1. 390 g.

Gestorben: 5. 3. nach 74 Tagen.

Sektion: Kirschengroße Lymphdrüse in der linken Axillargegend. Reichliches Exsudat in der Peritonealhöhle, in der Pleura und im Pericard. Leber von Tuberkelknötchen durchsetzt, auch größere circumskripte gelbe Nekroseherde finden sich in ihr. Milz aufs dreifache vergrößert, graue Knötchen und Käseherde. Verkäste Mesenterialdrüsen. Lunge stark infiltriert mit Knötchen verschiedener Größe und ausgedehnten Käseherden durchsetzt.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

9. Meerschweinchen Nr. 247.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 10 Minuten.

Anfangsgewicht: 290 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 320 g, 22. 1. 240 g.

Getötet: 15. 2. — 56 Tage nach der Impfung.

Sektion: Inguinaldrüsen rechts etwas vergrößert und im Zentrum verkäst. Milz etwas vergrößert, mit einzelnen Tuberkelknötchen. Leber und Lunge makroskopisch frei.

Ergebnis: Impftuberkulose mäßigen Grades von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

10. Meerschweinchen Nr. 248.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 5 Minuten.

Anfangsgewicht: 210 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 210 g, 22. 1. 250 g.

Getötet: 19. 2. nach 60 Tagen.

Sektion: Inguinal- und Axillardrüsen vergrößert und verkäst. Ebenso die Retroperitonealdrüsen. Milz fast dop-

pelt so groß als normal, mit zahlreichen Knötchen übersät, die Lunge mit einzelnen Tuberkeln.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

11. Meerschweinchen Nr. 249.

Enthaart: am 19. 12.
Eingerieben: am 22. 12. — 8 Minuten.
Anfangsgewicht: 230 g.
Spätere Gewichte: 5. 1. 250 g, 22. 1. 230 g.
Gestorben: 2. 3. — 71 Tage nach der Impfung.

Sektion: Einige Axillardrüsen sind bohnengroß. Die Inguinaldrüsen ebenfalls geschwollen. In der Leber graue Knötchen und gelbe Nekroseherde. Milz aufs dreifache vergrößert, teilweise nekrotisch. Große verkäste Mesenterialdrüsen. Lunge ganz von grauen Knötchen verschiedener Größe durchsetzt. Am Rücken eine 3 cm lange scharf umgrenzte Hautaffektion; die Oberfläche ist an dieser Stelle mit rötlichen Borken besetzt und zeigt stellenweise geringe Sekretabsonderung. In Quetschpräparaten dieser Stelle fanden sich keine Tuberkelbazillen. Die histologische Untersuchung zeigte nur eine einfache chronische Entzündung ohne spezifischen Charakter.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

12. Meerschweinchen Nr. 240.

Enthaart: am 19. 12.
Eingerieben: am 21. 12. — 10 Minuten.
Anfangsgewicht: 230 g.
Spätere Gewichte: 5. 1. 250 g, 22. 1. 210 g.
Gestorben: 14. 2. — 56 Tage nach der Impfung.

Sektion: Die Axillardrüsen sind bohnengroß, verkäst. Die Inguinaldrüsen erbsengroß. In der Leber finden sich graue Knötchen und gelbe Nekroseherde. Die Milz ist stark vergrößert, von verkästen Partien durchsetzt. Die

Mesenterialdrüsen sind vergrößert und verkäst, die Lunge von zahlreichen Tuberkeln durchsetzt.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

13. Meerschweinchen Nr. 246.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 5 Minuten.

Anfangsgewicht: 210 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 260 g, 22. 1. 270 g.

Gestorben: 12. 2. nach 52 Tagen.

Sektion: Milz, Mesenterialdrüsen, Lunge schwer tuberkulös. Verkäste Lymphdrüsen in der Achselhöhle.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

14. Meerschweinchen Nr. 243.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 8 Minuten.

Anfangsgewicht: 200 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 200 g, 22. 1. 200 g.

Gestorben: 20. 2. nach 61 Tagen.

Sektion: Leber von Knötchen und nekrotischen Herden verschiedener Größe durchsetzt. Milz auf das dreifache vergrößert, mit vielen tuberkulösen Herden. Lunge zum Teil verdichtet; untere hintere Partie ganz von Tuberkelknötchen durchsetzt. Sanguinolentes Exsudat in der Brust- und Bauchhöhle.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

15. Meerschweinchen Nr. 237.

Enthaart: am 19. 12.

Eingerieben: am 22. 12. — 1 Minute.

Anfangsgewicht: 250 g.

Spätere Gewichte: 5. 1. 300 g, 22. 1 320 g, 19. 5. 510 g.

Getötet: 19. 5. nach 148 Tagen.

Sektion: Inguinaldrüsen erbsengroß zu Paketen verwachsen, bestehend aus derbem Granulationsgewebe, im Begriff zu verkäsen. Axillardrüsen bohnengroß, mit der Haut verwachsen, total verkäst. 8—9 Halsdrüsen, erbsen- bis kirschengroß, sehr derb mit zentraler Verkäsung. Leber vergrößert, die Oberfläche ganz mit hirse- bis haufkorngroßen Knötchen übersät und von zahlreichen Kerben und Rissen durchfurcht. Milz auf das vierfache vergrößert, ganz mit Knötchen übersät, zum Teil nekrotisch. Die Lunge zeigt große konfluierende Käseherde und zahlreiche graue Knötchen.

Ergebnis: Impftuberkulose von der cutan beimpften Hautstelle her. Versuch positiv.

Gesamtresultat
der Impfung mit virulenten bovinen Bazillen.

Von den 3 an der Bauchhaut geimpften Tieren wurden 2 (122 und 125) tuberkulös. Ein Fall (124) war negativ. Alle 12 an der Rückenhaut geimpften Tiere zeigten bei der Sektion eine generalisierte Tuberkulose.

Das Gesamtresultat meiner Versuche der Gruppe 2 sei dahin zusammengefaßt, daß 13 von den 16 mit humanen Bazillen cutan geimpften Tieren, und 14 von den 15 mit bovinen Bazillen geimpften Meerschweinchen ein positives Impfergebnis geliefert haben.

Von besonderem Interesse in Beziehung auf ihre Deutung waren für uns die Fälle, in denen sich an der Stelle der cutanen Impfung eine mehr oder weniger deutliche Tuberkulose entwickelte. Sind diese Fälle immer als eine von zufälligen Verletzungen ausgegangene Infektion der Haut anzusehen, oder kann auch die cutane Impfung an der Impfstelle eine Tuberkulose erzeugen? Man wird diese Frage wohl durchaus im letzteren Sinne bejahen müssen und darf diese Fälle nicht ohne weiteres von den Erfolgen der cutanen Impfung abrechnen. Die Tatsache, daß der Tuberkelbazillus die unversehrte Haut passieren kann, ohne

irgend eine Spur an seiner Eintrittsstelle zu hinterlassen, wird durch diese Annahme in keiner Weise berührt. Derjenige, der solche Einreibungen vorgenommen und die Impfstelle nach der Infektion auch histologisch untersucht hat, wird sich von der Tatsächlichkeit dieser Beobachtung stets überzeugen können. Auch C. Fraenken weist schon im Jahre 1907 auf Grund seiner Untersuchungen darauf hin, daß der Tuberkelbazillus, wie viele andere Bakterienarten von der unversehrten Haut aus eine Infektion hervorzurufen imstande ist, womit aber noch nicht grundsätzlich ausgeschlossen ist, daß die unversehrte Haut nach der cutanen Impfung tuberkulös erkranken könne. Königsfeld behauptet allerdings, daß Hautinfektionen nur dann möglich seien, wenn die Haut bei der Impfung lädiert war, doch kann man nach meiner Meinung einen solchen Schluß mit Sicherheit nicht ziehen. Den Weg, den die Bazillen nach cutaner Impfung nehmen, wird man auch durch noch so eingehende histologische Untersuchungen nicht mit Sicherheit in jedem Falle nachweisen können. Wahrscheinlich kommen überhaupt mehrere Wege in Frage und der Erfolg wird ein verschiedener sein, je nach dem Wege, auf dem das Virus seine Verbreitung findet. Auch von der Zahl der zur Impfung benutzten Bazillen wird für den Erfolg vieles abhängen. In einer gegebenen Reinkultur finden sich wohl immer neben den lebenden Bakterien eine wechselnd große Zahl von solchen, die nicht mehr entwicklungsfähig sind. Je größer die absolute Zahl der Bazillen ist, um so größer wird auch die Zahl der noch am Leben befindlichen sein, um so größer wird also auch die Möglichkeit sein, daß neben den ins Innere des Körpers eindringenden Bazillen einige in der Haut der Impfstelle gute Entwickelungsbedingungen finden und sich hier weiter entwickeln. Besonders wird das dann der Fall sein, wenn an einer kleinen Stelle sehr viel virulente Bazillen eingepreßt werden, von denen nur ein Teil die Transportmittel und die Wege in das Innere

des Körpers benutzen wird, während die anderen an der Stelle der Impfung liegen bleiben und hier ihre pathogene Wirkung entfalten, also einen tuberkulösen Prozeß erzeugen. Damit soll aber auch wieder nicht daran gezweifelt werden, daß bei rein cutaner Impfung die Impfstelle meistenteils unverändert bleibt. Vielmehr sei auch hier betont, daß dieser Umstand eines der wichtigsten Unterscheidungsmerkmale der cutanen von der subcutanen Infektion darstellt. Während bei der letzteren der Tuberkelbazillus fast ausnahmslos an der Infektionspforte mit den Gewebszellen in direkten Kontakt tritt und sie so zur Reaktion reizt und von ihnen festgehalten wird, bewegt er sich bei der percutanen offenbar im Anfangsteil seiner Reise im Körper in geschlossenen Wegen ohne zu den Gewebszellen selbst in Beziehungen zu treten. Diese Wege sind wohl in allererster Linie die Lymphbahnen. Der Tuberkelbazillus gerät nach dieser Anschauung von vornherein in innige Beziehungen zum Lymphsystem und vielleicht beruht darauf die eigenartige Form der Tuberkulose, die die cutane Impfung in der Regel erzeugt. Die Infektion verläuft außerordentlich chronisch und unter sehr deutlich hervortretender Beteiligung des Lymphdrüsensystems, ein Verhalten, wie es ja für die Skrophulose schon seit langem als charakteristisch festgestellt worden ist. Wahrscheinlich gehen bei der langsamen Verbreitung des Infektionsstoffes Immunitätserscheinungen Hand in Hand mit der Infektion. Jedenfalls kontrastieren die Beobachtungen an den lebenden Tieren und das Sektionsbild manchmal unglaublich. Einige Tiere werden im Laufe der Zeit zu großen munteren und wohlgenährten, und zeigen bei der Sektion eine schwerste Tuberkulose der inneren Organe. Das Prävalieren der Lymphdrüsen bei der Generalisation der Tuberkulose ist bei fast allen meinen Versuchen sehr deutlich gewesen und äußerte sich in oft sehr bedeutender Größe der Lymphdrüsentumoren und manchmal in einer Neigung zur Umwandlung in narbiges Binde-

gewebe, wie es sich bei unseren Versuchstieren nicht selten an der Peripherie der Lymphdrüsen zeigte, ein Beweis, daß der Kampf hier mit besonderer Energie von Seiten des Körpers geführt worden ist.

Die Wege, welche die Tuberkelbazillen bei ihrem Durchtritte durch die unversehrte Haut einschlagen, oder die Eintrittspforten, welche die Haut den eingeriebenen Bakterien darbietet, darf man wohl nur in den Ausführungsgängen der Hautdrüsen, in den Haarfollikeln und den nach innen zu folgenden Haarbälgen und Talgdrüsen suchen. Diese Gebilde ermöglichen den Bazillen mit ihren einfacher Zellbelägen den Durchtritt noch am ehesten, während das vielschichtige Plattenepithel der Epidermis einen solchen wohl gänzlich verwehrt. Doch sind die Autoren über die Einzelheit dieses Weges noch durchaus nicht einig. Wir wollen hier die ausgesprochenen Meinungen kurz zusammenfassen. Babes sah Bazillen in der Wurzelscheide und nahm die Haarfollikel als Eintrittspforte an; Garré hielt die Ausführungsgänge der Drüsen für die Infektionspforte; Schimmelbusch: die Haarbälge; ebenso Machnoff. Die Weiterbeförderung findet nach letzterem Autor durch die Hautkapillaren statt. Nach Wasmuth bildet die Eingangspforte für die Mikroben ein Raum zwischen Haarschaft und Haarscheide, während die Haarbalgdrüsen und die Schweißdrüsen die Infektion nicht vermitteln. Im allgemeinen aber werden doch die Haarfollikel als Eintrittspforte angesehen, die ja bei der Entstehung von Furunkeln mit Sicherheit die Ausgangsstelle bilden. Was den Tuberkelbazillus anbetrifft, so muß man wohl auch damit rechnen, daß er ein unbeweglicher Bazillus ist. Die verschwindenden Angaben in der Literatur, daß der Bazillus beweglich sei, die von Schumowski (33), Courmont und Arloing gemacht wurden, waren nicht stichhaltig. Die Meinung der letzteren wurde durch C. Fraenken (16) widerlegt. Es handelte sich nur um Molekularbe-

wegungen. Im übrigen sind ja auch die anderen von der Haut aus eindringenden Infektionserreger vollkommen unbeweglich, so der Milzbrandbazillus, der Staphylococcus, der Streptococcus, der Pestbazillus, deren Fähigkeit, die intakte Haut zu durchdringen, mit Sicherheit feststeht. Warum sollte der Tuberkelbazillus es nicht vermögen?

Den Mechanismus der transcutanen Infektion kann man sich im allgemeinen folgendermaßen vorstellen: Durch das Enthaaren wird die Epidermisschicht, die aus fest zusammenhängenden, verhornten Lamellen besteht, dünner, da das Enthaarungsmittel auch einen Teil der Epidermiszellen auflöst. Die Haare werden bis auf die unteren Teile reduziert und die Eingänge zu den Haarfollikeln stellen sich daher auf der Oberfläche der Haut als Taschen dar; in diese Vertiefungen werden die Bazillen eingedrückt. Im weiteren können zwei Wege für die Verbreitung der Bazillen in Betracht kommen, die sich gegenseitig nicht ausschließen. Erstens kann der Lymphstrom direkt die Weiterbeförderung der Bazillen bewirken, was bei dem Reichtum des Parenchyms der Cutis an Saftspalten und Lymphgefäßen wohl verständlich ist. Diese Möglichkeit hatte auch C. Fraenken besonders in Betracht gezogen. Zweitens kann durch die Vermehrung nach der Tiefe hin, in der Richtung der günstigeren Existenzbedingungen, eine Verbreitung der Bazillen vor sich gehen. Allerdings wird beim Tuberkelbazillus letzteres kaum in Betracht kommen. Die Temperatur der äußersten Partieen der Haut ist erheblich niedriger, als daß sie ein Wachstum der Bazillen in dem Grade zur Folge haben könnte, daß durch den Wachstumsdruck Bazillen in die Tiefe des Gewebes gepreßt werden könnten. Vielleicht spielt aber ein zellulärer Transport eine wichtige Rolle beim Entstehen der cutanen Infektion. Diese Möglichkeit ist ganz besonders zu beachten, da die Phagocytose ja auch sonst bei der Tuberkulose in hohem Grade für die Verbreitung der Bazillen in Betracht zu ziehen ist. Die Leucocyten finden sich immer

in gewisser Zahl in den tieferen Schichten der Haut und nehmen dort abgelagerte Fremdkörper, so die Tuschkörnchen bei Tätowierungen auf, um sie zu den nächsten Lymphdrüsen zu tragen und hier abzulagern. Genau das Gleiche kann mit dem Tuberkelbazillus, der bekanntlich einen starken chemotaktischen Reiz ausübt, eintreten. Ist der Bazillus im Leucocyten eingeschlossen, so vermag er in demselben den Weg bis zur nächsten Lymphdrüse auszuführen, ohne mit dem Gewebe in Berührung gekommen zu sein. In der Lymphdrüse wird er deponiert, findet gute Entwickelungsbedingungen und erzeugt eine Tuberkulose, während die Impfstelle an der Haut intakt bleibt. Die Phagocytose gibt also einen theoretisch sehr klar zu verfolgenden Weg für die cutane Impfung und erklärt am leichtesten, warum am Orte der Aufnahme des Bazillus keine Infektion eintritt. Wenn auch die Arbeiten, die eine Verfolgung des Weges, den der Tuberkelbazillus einschlägt, beabsichtigen, zwar nur bei speziellen und ausgedehnten Studien einen Zweck haben, so haben wir es doch versucht, auch diese Vorgänge an unserem kleinen Material histologisch zu studieren. Eine Reihe von verschiedenen Hautstücken wurden verschiedene Zeit nach der Einreibung ausgeschnitten, im allgemeinen so, wie es C. Fraenken im Jahre 1907 beschrieben hat. Das Ausschneiden der Stücke wurde sowohl bei human wie bei bovin infizierten Tieren ausgeführt. Da aber bei dem Schneiden mit dem Mikrotom das Erhalten der Haare und Haarbälge schwierig ist, mußten wir uns mit einer beschränkten Zahl von Paraffinschnitten begnügen. Wir fanden die Bazillen an der Oberfläche der Epidermis, zahlreichlich in den Vertiefungen, ein Befund, den auch Königsfeld erhoben hat. Oft sahen wir auch eine Bazillenreihe in der Epidermis, parallel der Oberfläche, doch sind wir geneigt, diesen Befund als Folge der Einpressung beim Herstellen des Schnittes anzusehen. Es wird sich wohl um ein Kunstprodukt handeln, vielleicht ein Ein-

drücken der Bazillen mit dem Messer beim Ausführen der Schnitte. Am interessantesten sind die positiven Befunde an Längsschnitten, resp. Schrägschnitten der Haarbälge. Auch in Querschnitten der Haarbälge und in den Talgdrüsen haben wir Bazillen sehen können. Die Haarfollikel sind ja für viele Krankheitserreger als Aufenthalt nachgewiesen worden. Auch in der Tiefe der Haarpapillen wurden oft Bakterien gefunden. Daß die Hautoberfläche sehr bakterienhaltig ist, war immer bekannt. Wir erwähnen die im Zentralblatt f. Bakt. referierte Arbeit von Wigura (40). Nach dieser soll der Bakteriengehalt der Haut an verschiedenen Stellen in folgendem Grade angetroffen werden:

Auf der Brust . . .	18	— 9843
Rücken . . .	6	— 24936
Hüftgegend .	17	— 5305
Zeigefinger . .	120	— 23400

Alles dies beweist wohl, daß die äußere Haut nicht als absolut sicher wirkende Schutzdecke betrachtet werden darf, die sich der tierische Organismus gegen den Ansturm der Bakterien geschaffen hat. Vielmehr kann sie sehr wohl als Eintrittspforte dienen, auch in ganz unverletztem Zustande. Für diesen Fall hat der Organismus noch ein weiteres Schutzmittel hervorgebracht, das die durch das undichte Filter der Haut passierten Mikroorganismen abfängt und unschädlich macht, wenn sie sich nicht zu übermächtig erweisen: die Lymphdrüsen.

Wenn wir das Gesamtergebnis unserer Arbeit betrachten, so haben wir bei allen Versuchen keine Unterschiede feststellen können, ob wir die Impfung mit bovinen oder mit humanen Stämmen vornahmen. Die Impfung mit avirulenten, mäßig virulenten und hoch virulenten Stämmen fielen gleich aus, mochten die Stämme zum typ. bov. oder zum typ. human. gehören. Wir können unsere Resultate auf die bis 1912 ausgeführten und in der Lite-

ratur niedergelegten transcutanen Impfungen stützen. Aus der beigelegten Tabelle ist ersichtlich, daß mit Materialien der menschlichen Tuberkulose 205, mit bovinen 80 Impfungen vorgenommen wurden. Die Zahl der positiven Resultate im ersten wie im zweiten Falle ist hoch genug. Eine prozentuale Rechnung gibt wohl kein richtiges Bild, da die Fälle nicht alle gleichwertig sind; die negativen Resultate sind in kritischer Beleuchtung nicht immer beweisend, da die Ausgangsmaterialien meistenteils bazillenarm waren. Immerhin ergibt sie das beachtenswerte Resultat, daß von allen humanen Impfungen 72%, von allen mit dem typ. bov. geimpften 71% positiv verliefen. Wenn demnach Tomarkin und Peschic nach kurzer literarischer Übersicht zu dem Schlusse kommen, daß keiner der Experimentatoren darauf besonders geachtet habe, ob die cutane Infektion zu einer Differenzierung der beiden Bazillen führen kann, so können wir ihnen in der Annahme der Möglichkeit, den negativen Ausfall der Infektion für die Diagnose von humanen Tuberkelbazillen zu verwerten, gewiß nicht folgen, da ja bei grundlegenden Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Haut für Tuberkelbazillen, auf die sie sich beziehen, größtenteils humane Tuberkulosematerialien viel weniger bovine benutzt worden waren. Es erscheint uns sehr gewagt, nachdem sich den Angaben der Literatur gemäß von 205 mit humanen Bazillen cutan geimpften Tieren 147 als mit Tuberkulose behaftet vorfinden, dartun zu wollen, daß der typ. hum. bei cutaner Impfung am Meerschweinchen nicht angeht.

Was die Ergebnisse unserer Arbeit mit Bezug auf die Befunde von Tomarkin und Peschic anlangt, so können wir die Resultate der beiden Autoren auch in unseren Experimenten durchaus nicht bestätigt sehen. Wir konnten keinerlei Unterschiede in der Wirkungsweise des typ. hum. und bov. von der Haut des Meerschweinchens aus erkennen. Von unseren 16 im ganzen mit bovinen Bazillen geimpften Tieren erkrankten 13 an Tuberkulose,

von den 15 mit Perlsuchtbazillen infizierten 14; auf Grund dieser ungefähr gleichartigen Versuchsergebnisse mit den beiden Typen müssen wir beiden eine annähernd gleiche Infektionstüchtigkeit von der Haut aus zuschreiben, wenn nicht die Virulenz des einen oder des anderen Stammes durch irgend welche Einflüsse herabgesetzt worden ist. Die Ursache des abweichenden Ergebnisses unserer Versuche und der Experimente von Tomarkin und Peschic möchten wir vorwiegend als durch diesen letzten Punkt, die ungleiche Virulenz oder Vitalität der verwendeten Kulturen bedingt ansehen. Tomarkin und Peschic haben sich nicht davon überzeugt, ob die von ihnen benutzten humanen Kulturen bei subcutaner Impfung als vollvirulent zu bewerten sind, wenigstens finden sich in ihrer Arbeit keine darauf bezüglichen Protokolle. Wir halten es sehr wohl für möglich, daß die 5 Stämme, mit denen die Autoren 14 Tiere mit durchweg negativem Erfolge cutan impften, entweder durch langdauernde Züchtung im Laboratorium ihre Virulenz mehr oder weniger eingebüßt hatten, oder daß ihre Vitalität infolge des Alters der Kultur erheblich zurückgegangen war, da wir über ganz analoge Befunde mit den alten Sammlungsstämmen berichtet haben. Aber unsere negativen Ergebnisse, verursacht durch avirulente Kulturen, beziehen sich auf beide Bazillentypen, den humanen und den bovinen in gleicher Weise. Warum die Virulenzverringerung in den Versuchen von Tomarkin und Peschic nur bei den humanen Stämmen zu Tage getreten sein mag, sind wir zu beurteilen nicht in der Lage, da die Autoren über die Herkunft der Kulturen nichts Genaues angeben. Daß die Impfungen mit Sputum, bazillenhaltigem Urin und Lymphdrüsenmaterial vom Meerschweinchen ein negatives Ergebnis zeigten, darf bei der relativ geringen Bazillenmenge, die hierbei zur Einreibung auf die Haut gelangt, nicht Wunder nehmen. Ein absolut negatives Resultat haben ja auch Tomarkin und Peschic mit dem typ. hum.

nicht gehabt, da von den 52 cutan geimpften Tieren 7 eine Tuberkulose aufwiesen. Zu einer Differenzierung der Typen dürfte also auch nach ihren eigenen Versuchen die cutane Meerschweinchenimpfung nicht ausreichen. Wir aber möchten nochmals betonen, daß nach unseren Versuchsresultaten überhaupt kein wesentlicher Unterschied zwischen gleich virulenten und lebenskräftigen Kulturen des typ. hum. und bov. bei cutaner Impfung besteht. Jedenfalls halten wir es für durchaus notwendig, sich in den Fällen, wo solche Differenzen zu Tage treten, von der Virulenz des Versuchsmateriales durch subcutane Verimpfung quantitativ variierter Mengen Rechenschaft zu geben, wobei auch geringen Virulenzunterschieden volle Berücksichtigung zu Teil werden muß, da sie sich bei der cutanen Impfung, besonders sofern sie auf Vitalitätsdifferenzen beruhen, viel stärker geltend machen werden, als bei subcutaner. Wenn von 100 Bazillen die cutan und subcutan verimpft werden, 50 wirklich lebend und entwickelungsfähig sind, so wird die subcutane Impfung noch zum Erfolge führen, während die Aussichten der cutanen Infektion relativ viel ungünstiger sind. Es sind daher nach unserer Ansicht für die Entscheidung der Infektionstüchtigkeit humaner und boviner Tuberkelbazillen möglichst junge und gleiche Bouillonkulturen zu benutzen, in denen noch etwa die gleiche Menge entwickelungsfähiger Keime vorhanden ist.

Wenn also nach unserer Ansicht die cutane Impfung zur Differenzierung der Tuberkelbazillentypen nicht ausreicht, so wollen wir damit in keiner Weise ihr sonstiges Interesse, ihre sonstige Wichtigkeit schmälern. Sie ist eine milde, langsam verlaufende, dabei einfach auszuführende Infektionsmethode, entspricht in ihrem Bilde vielfach mehr der Tuberkulose des Menschen, besonders der Tuberkulose des Kindesalters und eignet sich demzufolge in hohem Grade für das experimentelle Studium der Immunität und Therapie dieser Infektionskrankheit; jedenfalls ist sie dazu

viel besser geeignet, als die subcutane Methode, welche alle Schutzmaßregeln des Körpers, wie sie bei dem natürlichen Infektionsvorgang mit geringen Bazillenmengen spielen, überspringt. Im gleichen Sinne äußern sich Kraus und Volk: (24) „Uns schien es aussichtsvoll, die Frage der Immunität gegen die Tuberkulose dem Experiment zugänglich zu machen, wenn statt der subcutanen oder peritonealen Infektionsart eine mildere langsam verlaufende versucht werden könnte.“ Diesen Bedingungen entspricht die transcutane Methode im vollen Umfange. Vielleicht wird das Studium des merkwürdigen Verlaufes dieses Inokulationsmodus, der das ganze Lymphsystem in elektriver Weise in Mitleidenschaft zieht, zum genaueren Verständnis der Tuberkuloseinfektion manches beitragen. So glauben wir, daß sich der transcutanen Methode, wenn sie auch der Typendifferenzierung, für die ja zum wenigsten sicherer wirkende Hilfsmethoden schon vorhanden sind, nicht dienen kann, weitere Bahnen zu vielseitiger Anwendung auf dem Gebiete der Tuberkuloseforschung erschließen werden.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. C. Fraenken für die Überlassung der Arbeit, vielfache Anregungen bei der Ausführung derselben und für die Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Tabelle.

Name der Autoren	Art der Hautpräparation	Impfmaterialien	Typ. hum			Typ. bovinus				Bemerkungen
			Zahl der angestellten Versuche	Positive Fälle	Negative Fälle	Zahl der angestellten Versuche	Positive Fälle	Negative Fälle	Hautläsionen	
Manfredi u. Frisco	rasiert	Ag. Kult.	60	60					39	
Fritsche		Glyc. Se.	7	5	2	2	1		7	auch Organstücke
Babes	„		7	4	3					einige Passagen
„	geschoren		1	1						
Babes, Riegler u.	rasiert		5	4	1					
Toderasco	geschoren		5	2	3	2	1	1		
C. Fraenken	rasiert	Kult.	22	21	1					
„	epiliert		16	9	3					
„	„		16	13	3				1	
Courmont und	geschoren	sputum	22	6	16				9	
Lessieur	rasiert	Faecalien	2		2					
	epiliert	Kult.	8	5	3					nur Drüsenschwellung
		Organst.				8	2	6		
		Kult.				36	36		27	
		„				16	9	7	5	schwach-virul. Kult.
Courmont und	„					2			2	
André	„					2	2		2	
Takeya u. Döld	r.		12	3					3	
Königsfeld	r. u. ep.	sputum	7	1	6					bazillenreiches sputum
	„	„	6	5	1					bazillenarmes sputum
	„		9	8	1					
						12	6	6		
			205	147		80	57			

Literaturverzeichnis.

1. Babes, „Über das Eindringen der Tuberkelbazillen durch die Haut". Verhandlungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Breslau 1904, S. 554.
2. —,— Pénétration du bacille tuberculeux par la peau intacte." Press. méd. 1907 Nr. 48.
3. Buchner, Untersuchungen über den Durchtritt von Infektionserregern durch die intakte Lungenschleimhaut. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 4, S. 98.
4. Cornet, „Die Tuberkulose." Bd. I und II.
5. —,— Verhandlungen des 7. Kongresses für innere Medizin. 1888.
6. —,— Zentralblatt für Chirurgie. 1889.
7. Cornet et Meyer, Handbuch der path. Mikroorg. Kolle und Wassermann Bd. II.
8. Conradi, Über den Keimgehalt normaler Organe. Münch. med. Wochenschrift 1909. Nr. 26.
9. Courmont und André, „Sur la tuberkulose cutanée (cobayes lapins) par passage des bacilles tuberculeux à travers la peau." Compt. rend. de la Soc. de biol. II p. 16.
10. Courmont und Lessieur, „Passage du bacille tuberculeux à travers la peau chez le cobaye, le veau le lapin. (Jour. de physiol. et pathol. généz. 1907 p. 999.)
11. —,— (compt. rend. de la Soc. biol. 1907, I p. 1143.)
12. —,— Aethiologie der transcunemen tuberculose. Med. Klinik 1907, p. 1429.

13. C. Fraenken, Die Lehre von der Infektion mit Einfluß der Protozoen und der pflanzlichen Parasiten. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. I, S. 300.
14. —,— Über die Wirkung der Tuberkelbazillen von der unverletzten Haut aus. Hyg. Rundschau 1907 p. 903.
15. —,— Idem. Hyg. Rundschau 1910 Nr. 15.
16. —,— Untersuchung über die Serumdiagnose der T Be nach dem Verfahren von Arloing und Courmont. Hyg. Rundschau 1900 S. 631.
17. —,— Tuberkulose Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1911, Oktoberheft.
18. C. Fraenken und E. Baumann, „Untersuchung über die Infektiosität verschiedener Kulturen des Blutes. Zeitschrift für Hyg. und Infektionskrankheiten, 1906 S. 147.
19. Fritsche, „Versuche über Infektion durch cutane Impfung bei Tieren." Arbeit a. d. Kaiserlichen Gesundheitsamt, 1902 S. 18 und 453.
20. Gongerot und Laroche, „Reproduction expérimentale des tuberculides humaines." Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1907 p. 637.
21. O. Gerke, Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut. Habilit.-Schrift Erlangen 1877.
22. Issakowitsch-Predag, Der heutige Stand der Frage über die Verwandschaft zwischen Rinder- und Menschentuberkulose. Diss. Berlin 1905.
23. R. Koch, Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche Med. Wochenschrift 1891 S. 101.
24. Kraus und Volk, Zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Wien. Klin. Wochenschr. 1910 S. 19.
25. Kraus und Gross, Über experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. Wiener. Klin. Wochenschr. 1907 S. 795.

26. Königsfeld und Harry, Über den Durchtritt von Tuberkelbazillen durch die menschliche Haut. Zentralblatt für Bakterien. Bd. 60 S. 28.
27. Lewandowski, Experimentelle Studien über Hauttuberkulose. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1909 S. 335.
28. Meyer, Über experimentelle Hauttuberkulose. Berl. Klin. Wochenschr. 1903 S. 2038.
29. Manfredi und Frisco, Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Rolle der Lymphdrüsen als Schutzmittel gegen Tuberkulose. Autor. Zentralbl. für Bakterien. Bd. 32 S. 295.
30. Nouri, Absorption du bacille tuberculeux par la peau fraîchment rasée. Compt. rend de la Soc. de Biol. 1905 II p. 308.
31. Petrick, Ergebnisse der allg. Path. und path. Anat. Lubarsch und Ostertag 1902 2. Abteilung.
32. Sterling, Zentralblatt für Bakt. Bd. 17 S. 874.
33. Schumowski, Über die Beweglichkeit der Tuberkelbazillen. Bd. 23 S. 838.
34. Tatewossianz, Über die Identität und Nichtidentität der Bazillen menschlicher und Rindertuberkulose. Arbeiten aus dem Gebiet der path. Anatomie und Bakt. Bd. VI (Baumgarten).
35. Takeya und Dold, Untersuchungen über die Durchgängigkeit der Haut und Schleimhaut für Tuberkelbazillen. Ibid. S. 710.
36. Tomarkin und Peschic, Über die Differenzierung des Typhus humanus und Typhus bovinus des Tuberkelbazillus durch Cutaninfektion beim Meerschweinchen. Deutsche Med. Wochenschr. 1912 S. 1035, Baumgarten.
37. Walz, Über die Durchgängigkeit der Schleimhaut, im besonderen der Magendarmwand für Lenscyten. Arb. auf dem Gebiete der vat. an. Bd. VI S. 244.

38. Weber, Zur Tuberkulose der Menschen und der Tiere. Zentralblatt 1912 Bd. 64 S. 243.
39. —,— Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. IV.
40. Wigura, Über Quantität und Qualität der Mikrobien auf der menschlichen Haut. Wratsch 1895 Nr. 14.
41. Garè, Zur Ätiologie der akuten eitrigen Entzündung. Fortschr. der Med. Bd. 3 1885 S. 165.
42. Schimmelbusch, Über die Ursachen der Furunkel. Arch. f. Ohrenheilkunde. Bd. 27 1889 S. 252.
43. Roth, Über das Verhalten der Schleimhäute und der äußeren Haut in bezug auf ihre Durchlässigkeit für Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4 1888 S. 151.
43a. Babes, Compt rend de la soc de biol. Paris 1883.
44. Cornil und Nocard, Acad. de méd. Paris. Mai 1890.
45. Wasmuth, Über die Durchgängigkeit der Haut für Mikroben. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 12 1892 S. 824 und 846.
46. Perez, Parasitissimo microbico lantente nei gangli linfatici normali. Ann. d'Ig. sper. Vol. 7, 1897, S. 175. I gangli nelle infezioni. Ibid. Vol. 8, 1898, Fasc. 1.
47. Simoncini, Contributo allo studio della reazione delle ghiandole linfatiche nelle infezione acute e chroniche. Ann. d'Ig. sper. Vol. 13 S. 184.
48. Selter, Bakterien im gesunden Körpergewebe und deren Eintrittspforte. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 54, 1906, S. 363.
49. Villemin, Cause et nature de la tubérculose. Bull. de l'acad. de méd. Séance du 5 décembre 1865.

Lebenslauf.

Am 2. (15.) Januar 1888 bin ich, Kiwa Fischmann, als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Vigdor Fischmann in Wojnowka (Rußland, Gouv. Minsk) geboren.

Ich besuchte die Oberrealschule zu Kalisch und bestand im Jahre 1908 mein Abiturientenexamen; im Jahre 1911 erwarb ich bei der Prüfungskommission des Warschauer Lehrkreises das lateinische Ergänzungszeugnis.

Das Examen rigorosum bestand ich am 26. Juli 1913.

Im Oktober 1908 wurde ich in Halle immatrikuliert, wo ich meine Studienzeit ununterbrochen verbrachte. Hier besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

Abderhalden, Anton, Beneke, Bernstein, v. Bramann †, Denker, Dorn, Eisler, Fraenken, Gebhardt, Grund, Grouven, Haecker, Harnack, Heynemann, v. Hippel, Karsten, Levy, Mohr, Oppel, Roux, Schmidt, Stieda, Stoeltzner, Veit, Vorländer, Wullstein.

Allen genannten Herren, meinen hochverehrten Lehrern und Professoren spreche ich meinen innigsten Dank aus.